

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

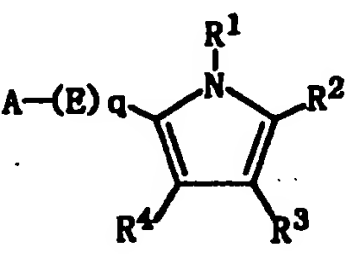
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

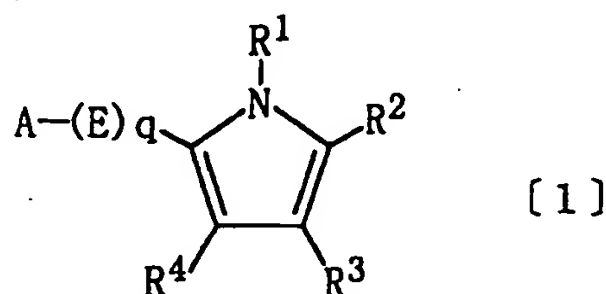
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/40 // C07D 207/34	A1	(11) 国際公開番号 (43) 国際公開日 WO99/61016 1999年12月2日(02.12.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02763 (22) 国際出願日 1999年5月26日(26.05.99) (30) 優先権データ 特願平10/145518 1998年5月27日(27.05.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒601-8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 田中充士(TANAKA, Mitsushi)(JP/JP) 〒520-3223 滋賀県甲賀郡甲西町夏見1513 Shiga, (JP) 津田正己(TSUDA, Masami)(JP/JP) 〒610-0112 京都府城陽市長池北清水64-88 Kyoto, (JP) 中村文胤(NAKAMURA, Ayatsugu)(JP/JP) 〒630-8224 奈良県奈良市三条町606-76 奈良ハイタウン5-203 Nara, (JP)		(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, LK, MN, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SK, UA, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS (54) 発明の名称 シクロオキシゲナーゼ2阻害剤 <div style="text-align: center;"> (1)</div> (57) Abstract Medicinal compositions containing as the active ingredient pyrrole derivatives represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof. In said formula, R ¹ represents hydrogen or alkoxycarbonylamino; R ² represents alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, unsubstituted amino, monoalkylated amino, dialkylated amino or optionally substituted cyclic amino; R ³ represents cyano or carbamoyl; R ⁴ represents hydrogen or alkyl; E represents alkylene; q is 0 or 1; and A represents methyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl. These compositions are useful as cyclooxygenase-2 inhibitors.		

(57)要約

本発明は、次の式〔1〕



(式中、R¹は水素又はアルコキシカルボニルアミノを表す。R²は、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基、無置換アミノ、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノ、又は置換されていてもよい環状アミノを表す。R³はシアノ又はカルバモイルを表す。R⁴は水素又はアルキルを表す。Eはアルキレンを表す。qは0又は1を表す。Aは、メチル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。)で表されるピロール誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物で構成される。本発明医薬組成物は、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CJ	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュー・ジーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

シクロオキシゲナーゼー２阻害剤

技 術 分 野

本発明は、ピロール誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするシクロオキシゲナーゼー２阻害剤に関する。シクロオキシゲナーゼー２阻害剤は、シクロオキシゲナーゼー２が関与する生理学的障害の予防又は治療に有用である。

背 景 技 術

シクロオキシゲナーゼは、プロスタグランジン類(以下、PGという)産生系における律速酵素である。近年、シクロオキシゲナーゼには、シクロオキシゲナーゼー１(COX-1)、シクロオキシゲナーゼー２(COX-2)と呼ばれる２つのアイソザイムが存在することが知られるようになった。

シクロオキシゲナーゼー１は、胃粘膜、精囊腺、血小板、腎臓等の細胞において常に発現しており、生体の恒常性維持に関与していると考えられている。

これに対して、シクロオキシゲナーゼー２は、マクロファージや滑膜細胞等の炎症に関与する細胞をサイトカイン等で刺激することにより誘導されることから、炎症反応に深く関与すると考えられており、シクロオキシゲナーゼー２を阻害する化合物は、抗炎症鎮痛剤として期待されている。また、慢性疼痛や、無害な触覚刺激までもが痛みになる異痛にシクロオキシゲナーゼー２により産生されたPGが関与することが報告されており、シクロオキシゲナーゼー２阻害剤はこれらの疼痛に対しても有効であると考えられている。

さらに、近年、骨芽細胞に誘導されたシクロオキシゲナーゼー２により産生されたPGが、破骨細胞を活性化して骨吸収を引き起こすことが明らかにされ、骨吸収又は骨破壊を伴う疾患(例えば骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、変形性関節症)へのシクロオキシゲナーゼー２阻害剤の適用が期待されている。さらにまた、シクロオキシゲナーゼー２阻害剤は、ホルモンにより誘発される子宮収縮を阻害するであろうし、アルツハイマー病における神経脱落や脳血管障害における神経壊死を抑制するであろうし、抗癌効果を示すであろうと考えられている。

これまで、本発明に係るピロール誘導体(以下、本発明化合物という)が頻尿・尿失禁治療作用を有することが知られていた(国際公開WO96/40634号公報)が、

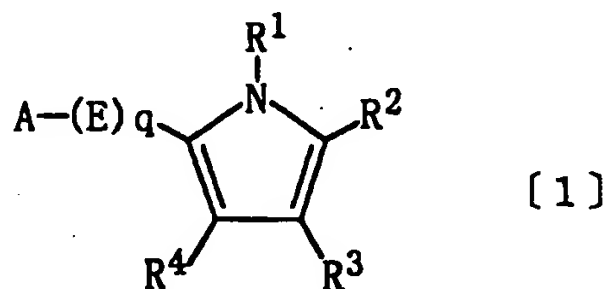
シクロオキシゲナーゼ-2阻害作用を有することは知られていない。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、新規なシクロオキシゲナーゼ阻害剤を提供することにある。

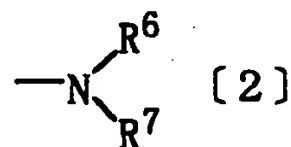
5 本発明者らは、種々の化合物について鋭意検討したところ、思いがけず、下記一般式〔1〕で表されるピロール誘導体がシクロオキシゲナーゼ-2阻害作用を有することを見出して本発明を完成した。

本発明は、次の一般式〔１〕で表されるピロール誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ阻害剤である。



10 式中、R¹は水素又はアルコキシカルボニルアミノを表す。

R^2 は、(i)アルキル、(ii)置換されていてもよいアリール、(iii)置換されていてもよい芳香族複素環基、(iv)次の式〔2〕で表される基

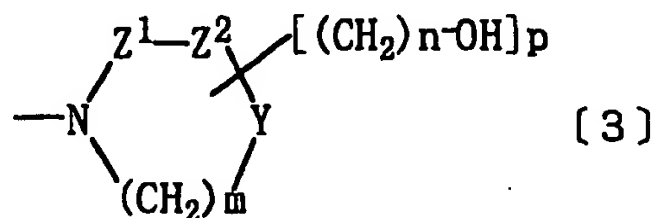


15

[式中、 R^6 、 R^7 は同一又は異なって、(1)水素又は(2)アルキル（かかるアルキルは(1)アルコキシで置換されていてもよいアリール、(2)芳香族複素環基、又は(3)ヒドロキシのいずれかで置換されていてもよい。）を表す。]

又は(v)次の式〔3〕で表される基

20



[式中、 Z^1 、 Z^2 は同一又は異なって $-\text{CH}_2-$ 又は $>\text{C}=\text{O}$ を表す。但し、 Z^1 、

Z^2 共に $>C=O$ の場合を除く。 Y は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $>NR^9$ を表す。 R^9 は水素、アルキル、アシル、アリール又は芳香族複素環基を表す。 m は1～3の整数を表し、 n は0～2の整数を表し、 p は0又は1を表す。]

を表す。

- 5 R^2 が置換されているアリール又は置換されている芳香族複素環基を表す場合、かかる置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)アルコキシカルボニル、(6)ヒドロキシ、(7)アルコキシ（かかるアルコキシは(1)ハロゲン、(2)アルコキシで置換されていてもよいアリール又は(3)アルコキシのいずれかで置換されていてもよい。）、
- 10 (8) $-NH SO_2 R^{82}$ 及び(9) $-NR^{83} R^{84}$ からなる群から、同一又は異なるものが1個～3個選ばれる。又は2個の隣接した置換基が一緒になって、
 $-O-(CH_2)_t-O-$ （ t は1又は2を表す。）を表してもよい。

R^{82} は、(1)アルキル又は(2)アルキルで置換されていてもよいアリールを表す。

- R^{83} 、 R^{84} は同一又は異なって、(1)水素、(2)アルキル又は(3)アシルを表す。又
- 15 は R^{83} 、 R^{84} は隣接するNと一緒にあって5員環～7員環の環状アミノを表す。

R^3 はシアノ又はカルバモイルを表す。

R^4 は水素又はアルキルを表す。

E はアルキレンを表し、 q は0又は1を表す。

- A は、(1)メチル、(2)置換されていてもよいアリール又は(3)置換されていてもよい芳香族複素環基のいずれかを表す。
- 20

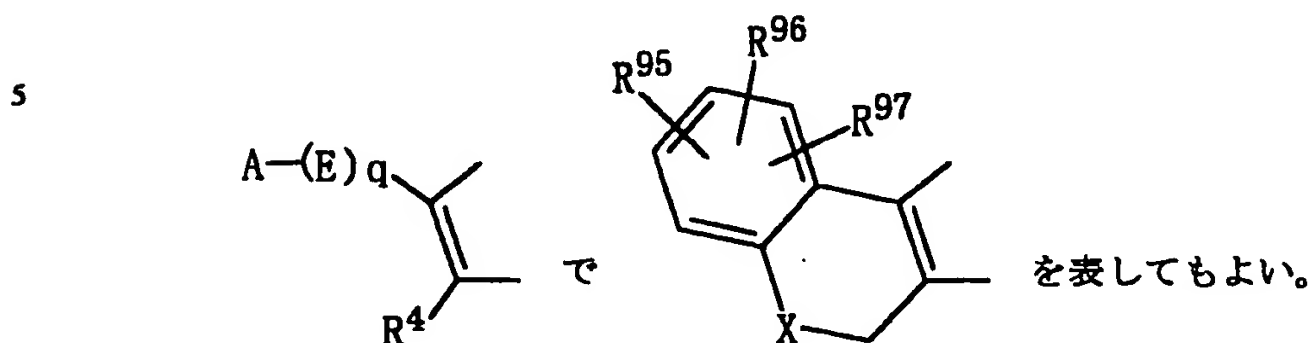
- A が置換されているアリール又は置換されている芳香族複素環基を表す場合、かかる置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)アルコキシカルボニル、(6)ヒドロキシ、(7)アルコキシ（かかるアルコキシは(1)ハロゲン、(2)アルコキシで置換されていてもよいアリール又は(3)アルコキシのいずれかで置換されていてもよい。）、
- 25

(8) $-NH SO_2 R^{92}$ 及び(9) $-NR^{93} R^{94}$ からなる群から、同一又は異なるものが1個～3個選ばれる。又は2個の隣接した置換基が一緒になって、
 $-O-(CH_2)_u-O-$ （ u は1又は2を表す。）を表してもよい。

R^{92} は、(1)アルキル又は(2)アルキルで置換されていてもよいアリールを表す。

R^{93} 、 R^{94} は同一又は異なって、(1)水素、(2)アルキル又は(3)アシルを表す。又は R^{93} 、 R^{94} は隣接するNと一緒になって5員環～7員環の環状アミノを表す。

また、 $A-(E)q$ 、 R^4 及びピロール環の二重結合は一緒になって、



10 Xは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $>NR^{90}$ を表す。 R^{90} はアルキルを表す。

R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} は同一又は異なって、(1)水素、(2)ハロゲン、(3)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(4)シアノ、(5)ニトロ、(6)アルコキシカルボニル、(7)ヒドロキシ、(8)アルコキシ (かかるアルコキシはハロゲン又はアルコキシで置換されていてもよい。)、(9) $-NHSO_2R^{92}$ (R^{92} は前記と同じ。) 及び

15 (10) $-NR^{93}R^{94}$ (R^{93} 、 R^{94} は前記と同じ。) からなる群から選ばれる。また、 R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} のいずれか2個の隣接した置換基が一緒になって、 $-O-(CH_2)_u-O-$ (u は前記と同じ。) を表してもよい。

本発明において、「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルが挙げられる。

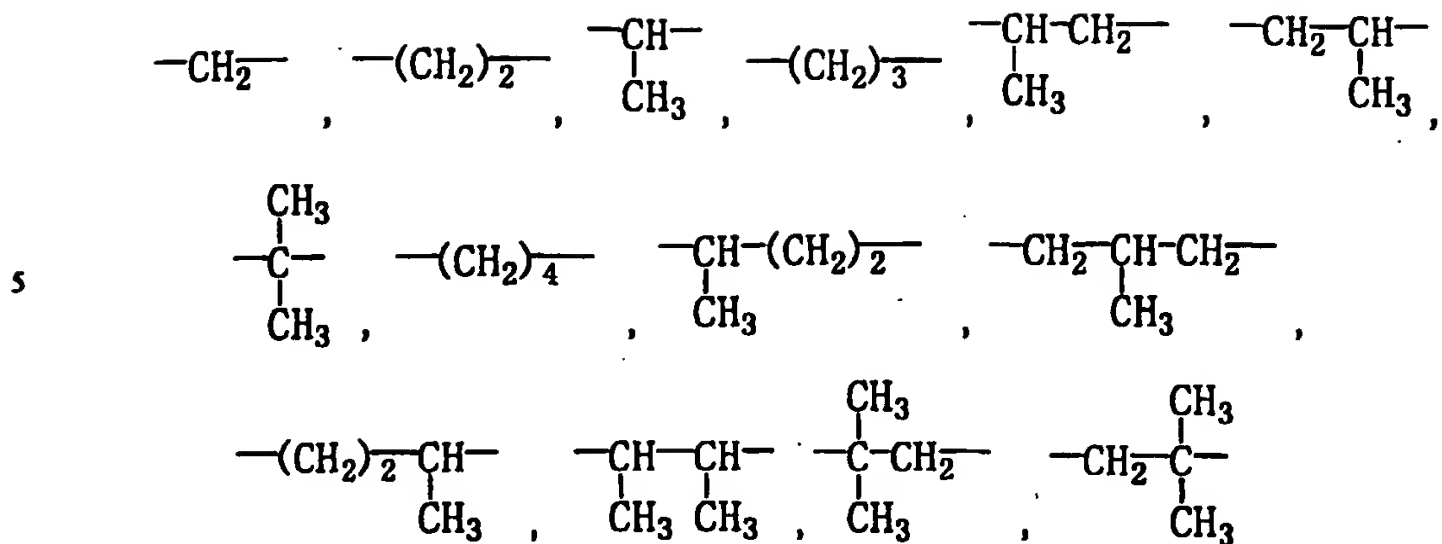
20

「アリール」としては、炭素数6～12のもの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-ビフェニル、4-ビフェニルが挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、窒素、酸素又は硫黄を1～4個含む芳香族の5～6員環又はそれらのベンゼン縮合環 (但し、2-ピロリル及び3-ピロリルを除く。)、

25 例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、1-テトラゾリル、2-フリル、3-フリル、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニルが挙げられる。

「アルキレン」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、次のものが挙げられる。



10 「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」又は「アルコキシカルボニルアミノ」のアルキル部分としては、上記で例示したアルキルが挙げられる。

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

「アシル」としては、炭素数 1~7 のもの、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、イソヘキサノイル、ベンゾイルが挙げられる。

$\text{NR}^{83}\text{R}^{84}$ 、 $\text{NR}^{93}\text{R}^{94}$ で示される5員環～7員環の環状アミノとしては、例えば、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサメチレンイミノが挙げられる。

本発明化合物〔1〕の中で好ましい化合物としては、例えば、 R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノ、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素又はメチル、Aが置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環基、qが0である化合物が挙げられる。

本発明化合物〔１〕の中で特に好ましい化合物としては、例えば、次の(1)～(9)の化合物が挙げられる。

- 25 (1) 2-アミノ-3-シアノ-5-(2-フルオロフェニル)-4-メチルピロール (以下、化合物1という)、
- (2) 2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-フェニルピロール (以下、化合物2という)、
- (3) 2-アミノ-5-(2, 5-ジクロロフェニル)-3-シアノ-4-メチル

ピロール（以下、化合物 3 という）、

(4) 2-（n-ブチルアミノ）-3-シアノ-5-（4-フルオロフェニル）-4-メチルピロール（以下、化合物 4 という）、

(5) 2-アミノ-3-シアノ-5-フェニルピロール（以下、化合物 5 という）、

5 (6) 2-アミノ-3-シアノ-5-（4-エトキシフェニル）-4-メチルピロール（以下、化合物 6 という）、

(7) 2-アミノ-3-シアノ-5-（4-フルオロフェニル）ピロール（以下、化合物 7 という）、

10 (8) 2-ジメチルアミノ-3-シアノ-5-フェニル-4-メチルピロール（以下、化合物 8 という）、

(9) 2-アミノ-3-シアノ-5-（2, 5-ジフルオロフェニル）-4-メチルピロール。（以下、化合物 9 という）。

上記式〔1〕で表される本発明化合物は、国際公開 WO96/40634 号公報に記載された方法により製造することができる。

本発明化合物の中で塩基性を示す化合物は、遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により薬学的に許容される塩の形にして医薬として用いることができる。塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩が挙げられる。

本発明化合物は、後記する試験例に示すように優れたシクロオキシゲナーゼ-2 阻害作用を有しており、また毒性は低いので、炎症、疼痛、異痛、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ホルモン誘発子宮収縮、アルツハイマー病、
25 脳血管障害、癌の予防又は治療に有用である。

本発明に係る化合物を医薬として投与する場合、本発明に係る化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1~99.5%、好ましくは 0.5~90% を含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与することができる。

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与など）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した
5 剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は活性物質を適当な細かさにするることにより製造される。散剤は活性物質
10 を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤又は錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセル
15 ロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることが
25 できる。錠剤は賦形剤を加えて粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビ

ニルアルコールなど)、溶解遅延化剤(例えば、パラフィンなど)、再吸収剤(例えば、四級塩)や吸着剤(例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど)をも併用して製造される。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可能である。

このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物をついで打錠する。こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆の如きも用いる。

他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が薬物の一定量を含むように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤(例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類)、保存剤、風味賦与剤(例えば、ペパメント油、サッカリン)その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方マイクロカプセル化してもよい。該処方または被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

組織内投与は、皮下・筋肉又は静脈内注射用としたところの液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性

や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。更に、安定剤、保存剤、乳化剤のようなものを併用することもできる。

5 直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂（例えば、ウイテプゾール、登録商標）、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造した坐剤などを用いることによって行うことができる。

シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤としての用量は、病気の性質と程度、年齢、体重などの患者の状態、投与経路などを考慮した上で設定することが望ましいが、
10 通常は、成人に対して本発明に係る化合物の有効成分量として、1日あたり、0.1～1000mg/ヒトの範囲、好ましくは1～500mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2～3回に分割して投与することもできる。

発明を実施するための最良の形態

15 以下に試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

試験例 1

シクロオキシゲナーゼ-2 阻害作用

40 units/mlのヒツジ胎盤由来精製シクロオキシゲナーゼ-2を用い、2 μ Mヘマチン、2 μ M [1-¹⁴C]-アラキドン酸及び5mMトリプトファンを含む0.1Mトリス塩酸緩衝液を被験薬物と共に25°Cで6分間インキュベートした。0.2Mクエン酸緩衝液を加え反応を停止した後、反応液中の放射性物質を酢酸エチルで抽出し薄層板にて展開分離し、薄層板上の [1-¹⁴C]-アラキドン酸の放射活性をバイオイメージングアナライザーにて測定した。[1-¹⁴C]-アラキドン酸の消費量をPGの生合成
25 量とし、その抑制率をシクロオキシゲナーゼ-2 抑制率とした。シクロオキシゲナーゼ-2 を50%阻害する被験薬物の濃度(IC₅₀値)を、直線回帰分析法により算出した。

結果を表1に示す。

表 1 COX-2に対する作用

5	使用		被験薬物		
	被験薬物	動物数	濃度 (M)	抑制率 (%)	IC ₅₀ (M)
	化合物 1	3	5×10^{-6}	24.4	7.3×10^{-6}
		3	1×10^{-5}	79.1	
		3	2×10^{-5}	95.6	
10	化合物 2	3	5×10^{-6}	16.4	9.1×10^{-6}
		3	1×10^{-5}	61.7	
		3	2×10^{-5}	86.3	
15	化合物 3	1	1×10^{-5}	40.7	
	化合物 4	1	1×10^{-5}	33.0	
	化合物 5	1	1×10^{-5}	41.7	
	化合物 6	1	1×10^{-5}	29.5	
	化合物 7	1	1×10^{-5}	39.5	
	化合物 8	1	1×10^{-5}	58.9	
	化合物 9	1	1×10^{-5}	55.7	
20	インドメタシン	1	3×10^{-6}	16.3	1.0×10^{-5}
		1	1×10^{-5}	46.9	
		1	3×10^{-5}	82.5	

- 25 本発明化合物が、インドメタシン相当以上の強さのシクロオキシゲナーゼ-2阻害作用を有することが明白である。

試験例 2

急性毒性試験

6-7 週齢の雄性 ddY系マウスを一群 4~5例として用いた。前日 (16-18時間前)

より絶食した後、ゾンデを用いて被験薬物を 1000mg/kg の投与量で強制的に経口投与し、以後 2週間における死亡例数の有無を観察した。被験薬物として、化合物 1、化合物 2、化合物 5、化合物 7、及び化合物 9 をそれぞれ投与した。

その結果、いずれの化合物投与群においても、死亡例は観察されなかった。

5 製剤例 1

錠剤（内服錠）

処方 1 錠200mg 中

	化合物 1	20 mg
	コーンスターチ	88 mg
10	結晶セルロース	80 mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
	軽質無水ケイ酸	1 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg

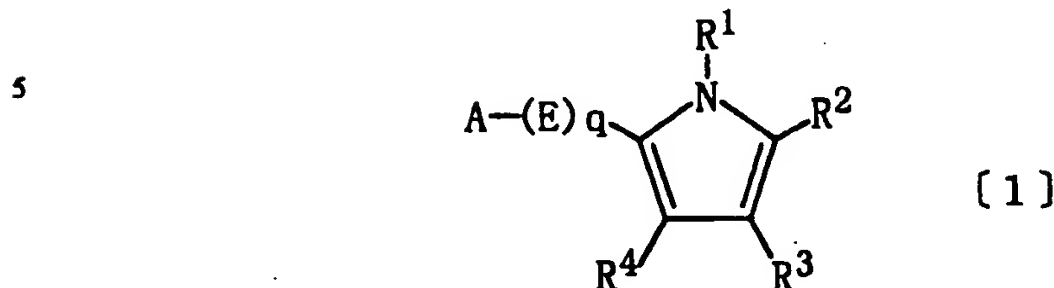
この割合で混合末を打錠成形し内服錠とする。

15 産業上の利用可能性

以上に示したように、本発明化合物は、優れたシクロオキシゲナーゼ 2 阻害作用を有し、毒性が低く安全な化合物であることから、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、シクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤として、炎症、疼痛、異痛、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、ホルモン誘発子宮収縮、アルツハイマー病、脳血管障害、癌の予防又は治療に有用である。

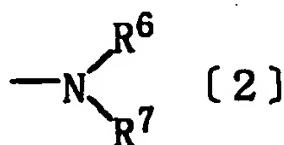
請求の範囲

1. 次の式〔1〕で表されるピロール誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ阻害剤。



式中、 R^1 は水素又はアルコキシカルボニルアミノを表す。

10 R^2 は、(i)アルキル、(ii)置換されていてもよいアリール、(iii)置換されていてもよい芳香族複素環基、(iv)次の式〔2〕で表される基

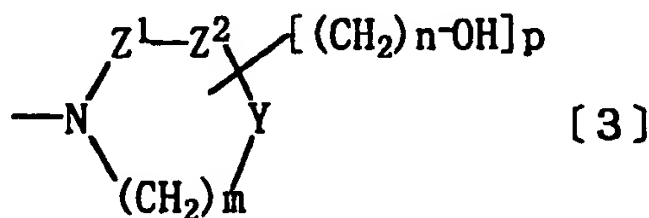


15

〔式中、 R^6 、 R^7 は同一又は異なって、(1)水素又は(2)アルキル（かかるアルキルは(1)アルコキシで置換されていてもよいアリール、(2)芳香族複素環基、又は(3)ヒドロキシのいずれかで置換されていてもよい。）を表す。〕

又は(v)次の式〔3〕で表される基

20



25 〔式中、 Z^1 、 Z^2 は同一又は異なって $-CH_2-$ 又は $>C=O$ を表す。但し、 Z^1 、 Z^2 共に $>C=O$ の場合を除く。 Y は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $>NR^9$ を表す。 R^9 は水素、アルキル、アシル、アリール又は芳香族複素環基を表す。 m は1～3の整数を表し、 n は0～2の整数を表し、 p は0又は1を表す。〕を表す。

R^2 が置換されているアリール又は置換されている芳香族複素環基を表す場合、

かかる置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)アルコキシカルボニル、(6)ヒドロキシ、(7)アルコキシ（かかるアルコキシは(1)ハロゲン、(2)アルコキシで置換されていてもよいアリール又は(3)アルコキシのいずれかで置換されていてもよい。）

- 5 (8)-NH₂SO₂R⁸²及び(9)-NR⁸³R⁸⁴からなる群から、同一又は異なるものが1個～3個選ばれる。又は2個の隣接した置換基が一緒になって、

-O-(CH₂)_t-O-（tは1又は2を表す。）を表してもよい。

R⁸²は、(1)アルキル又は(2)アルキルで置換されていてもよいアリールを表す。

- 10 R⁸³、R⁸⁴は同一又は異なって、(1)水素、(2)アルキル又は(3)アシルを表す。又はR⁸³、R⁸⁴は隣接するNと一緒にあって5員環～7員環の環状アミノを表す。

R³はシアノ又はカルバモイルを表す。

R⁴は水素又はアルキルを表す。

Eはアルキレンを表し、qは0又は1を表す。

- 15 Aは、(1)メチル、(2)置換されていてもよいアリール又は(3)置換されていてもよい芳香族複素環基のいずれかを表す。

- Aが置換されているアリール又は置換されている芳香族複素環基を表す場合、かかる置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)アルコキシカルボニル、(6)ヒドロキシ、(7)アルコキシ（かかるアルコキシは(1)ハロゲン、(2)アルコキシで置換されていてもよいアリール又は(3)アルコキシのいずれかで置換されていてもよい。）

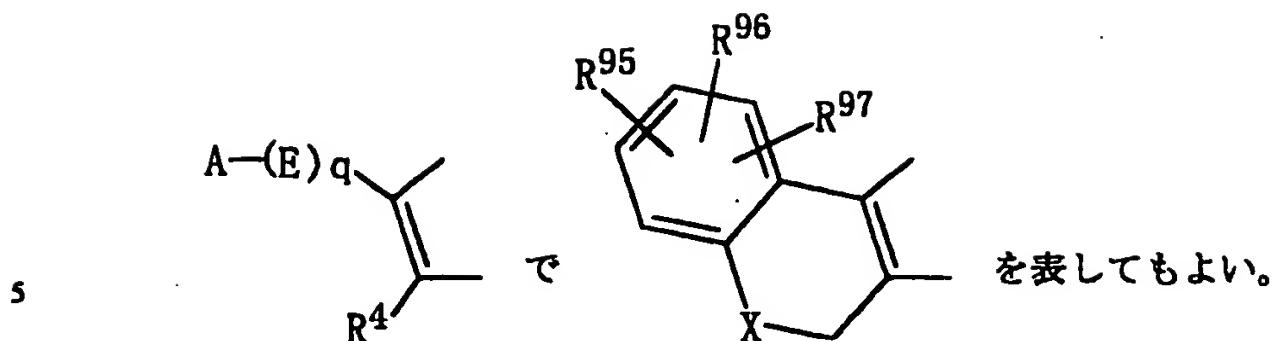
20 (8)-NH₂SO₂R⁹²及び(9)-NR⁹³R⁹⁴からなる群から、同一又は異なるものが1個～3個選ばれる。又は2個の隣接した置換基が一緒になって、

-O-(CH₂)_u-O-（uは1又は2を表す。）を表してもよい。

R⁹²は、(1)アルキル又は(2)アルキルで置換されていてもよいアリールを表す。

- 25 R⁹³、R⁹⁴は同一又は異なって、(1)水素、(2)アルキル又は(3)アシルを表す。又はR⁹³、R⁹⁴は隣接するNと一緒にあって5員環～7員環の環状アミノを表す。

また、A-(E)_q、R⁴及びピロール環の二重結合は一緒になって、



Xは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $>NR^{90}$ を表す。 R^{90} はアルキルを表す。

R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} は同一又は異なって、(1)水素、(2)ハロゲン、(3)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、(4)シアノ、(5)ニトロ、(6)アルコキシカルボニル、
 10 (7)ヒドロキシ、(8)アルコキシ (かかるアルコキシはハロゲン又はアルコキシで置換されていてもよい。)、(9) $-NHSO_2R^{92}$ (R^{92} は前記と同じ。) 及び
 (10) $-NR^{93}R^{94}$ (R^{93} 、 R^{94} は前記と同じ。) からなる群から選ばれる。また、
 R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} のいずれか2個の隣接した置換基が一緒になって、
 $-O-(CH_2)_u-O-$ (u は前記と同じ。) を表してもよい。

15 2. R^1 が水素、 R^2 が NH_2 、 R^3 がシアノ、 R^4 が水素又はメチル、Aが置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族複素環基、qが0である請求項1記載のピロール誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤。

20 3. ピロール誘導体が次のいずれかの化合物である請求項1記載のピロール誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤。

- (1) 2-アミノ-3-シアノ-5-(2-フルオロフェニル)-4-メチルピロール、
- (2) 2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-5-フェニルピロール、
- 25 (3) 2-アミノ-5-(2, 5-ジクロロフェニル)-3-シアノ-4-メチルピロール、
- (4) 2-(n-ブチルアミノ)-3-シアノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルピロール、
- (5) 2-アミノ-3-シアノ-5-フェニルピロール、

- (6) 2-アミノ-3-シアノ-5-(4-エトキシフェニル)-4-メチルピロ
ール、
- (7) 2-アミノ-3-シアノ-5-(4-フルオロフェニル)ピロール、
- (8) 2-ジメチルアミノ-3-シアノ-5-フェニル-4-メチルピロール、
- 5 (9) 2-アミノ-3-シアノ-5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-4-メチ
ルピロール。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/02763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K31/40 // C07D207/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ A61K31/40, C07D207/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 98/02430, A1 (PFIZER PHARMACEUTICALS INC.), 22 January, 1998 (22. 01. 98), Particularly refer to Example 40 & EP, 912548, A1 & AU, 9730441, A1	1 2, 3
A	WO, 96/40634, A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 19 December, 1996 (19. 12. 96) & EP, 842923, A1 & CA, 2223918, A & AU, 9659109, A1	1-3
A	JP, 09-323971, A (Sankyo Co., Ltd.), 16 December, 1997 (16. 12. 97) & EP, 799823, A1 & AU, 9716653, A & NO, 9701564, A & CA, 2201812, A & US, 5908858, A & KR, 97069985, A	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
6 August, 1999 (06. 08. 99)

Date of mailing of the international search report
17 August, 1999 (17. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 99/02763	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ^o A61K31/40 // C07D207/34			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ^o A61K31/40、C07D207/34			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 98/02430, A1 (PFIZER PHARMACEUTICALS INC.) 22. 1月. 1998 (22. 01. 98) 特にExample40参照 &EP, 912548, A1 &AU, 9730441, A1		1 2, 3
A	WO, 96/40634, A1 (日本新薬株式会社) 19. 12月. 1996 (19. 12. 96) &EP, 842923, A1 &CA, 2223918, A &AU, 9659109, A1		1-3
A	JP, 09-323971, A (三共株式会社) 16. 12月. 1997 (16. 12. 97) &EP, 799823, A1 &AU, 9716653, A &NO, 9701564, A &CA, 2201812, A &US, 5908858, A &KR, 97069985, A		1-3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
<div>* 引用文献のカテゴリー</div> <div>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</div> <div>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</div> <div>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</div> <div>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</div> <div>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</div> <div>の日の後に公表された文献</div> <div>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</div> <div>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</div> <div>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</div> <div>「&」 同一パテントファミリー文献</div>			
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日	
06. 08. 99		17.08.99	
国際調査機関の名称及びあて先		特許庁審査官 (権限のある職員)	
日本国特許庁 (ISA/J P)		中木 亜希 印	
郵便番号100-8915		4 P 9638	
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	